

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE N° 111

LES TUBERCULOSES LOCALES ET LA FORMULE LEUCOCYTAIRE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 29 Juin 1921

PAR

VERNHES (Aristide-Joseph)

Né à Graissessac (Hérault), le 6 septembre 1894

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examinateurs
de la Thèse

{	MASSABUAU, professeur, <i>Président</i> .	}	<i>Assesseurs</i>
	BOSC, professeur.		
	GAUSSEL, agrégé.		
	ETIENNE, agrégé.		



MONTPELLIER

IMPRIMERIE « L'ABEILLE » (Coopérative Ouvrière)

14, Avenue de Toulouse. — Téléphone: 8-78

1921

LES TUBERCULOSES LOCALES
ET
LA FORMULE LEUCOCYTAIRE

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N°111

LES TUBERCULOSES LOCALES ET LA FORMULE LEUCOCYTAIRE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 29 Juin 1921

PAR

VERNHES (Aristide-Joseph)

Né à Graissessac (Hérault), le 6 septembre 1894

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examineurs
de la Thèse

MASSABUAU, professeur, *Président*.

BOSC, professeur.

GAUSSEL, agrégé.

ETIENNE, agrégé.

Assesseurs



MONTPELLIER

IMPRIMERIE « L'ABEILLE » (Coopérative Ouvrière)

14, Avenue de Toulouse. — Téléphone : 8-78

1921



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. GILIS.
Histologie	VIALLETON.
Physiologie	GRYNFELTT.
Physique médicale	HEDON.
Chimie biologique et médicale	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales	DERRIEN, <i>doyen</i> .
Anatomie pathologique	GRANEL.
Microbiologie	MASSABUAU.
Pathologie et thérapeutique générales	LISBONNE.
Pathologie interne	BOSC.
Thérapeutique et matière médicale	N.....
Hygiène	VIRE.
Médecine légale et toxicologie	BERTIN-SANS (II.)
Clinique médicale	N.....
Clinique chirurgicale	DU CAMP.
Clinique obstétricale	VEDEL.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	TEDENAT.
Clinique ophtalmologique	FORGUE, <i>assesseur</i> .
Clinique des maladies des enfants	VAILLOIS.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MAIRET.
Clinique gynécologique	TRUC.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	BAUMEL.
Clinique des maladies des voies urinaires	ESTOR.
	DE ROUVILLE.
	MOURET.
	JEANBRAU.

Honorariat

Doyens honoraires : MM. VIALLETON et MAIRET.

Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS et RODET.

Secrétaires honoraires : MM. GOT et IZARD.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique propédeutique de chirurgie	MM. RICHE.
Clinique propédeutique de médecine	RIMBAUD.
Clinique des maladies des vieillards	EUZIERE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	MARGAROT.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN.
Pathologie chirurgicale	ETIENNE.
Accouchements	DELMAS (P.).
Pharmacologie	GALAVIELLE.
Matière médicale	CABANNES.
Stomatologie	WATON.

Agrégés en exercice

Médecine	MM. LEENHARDT.	Chirurgie	MM. RICHE.
	GAUSSEL.		ETIENNE.
	EUZIERE.		LAPEYRE.
	RIMBAUD.	Accouchements	DELMAS (P.).
Anatomie	MARGAROT.	Histoire natur.	GALAVIELLE.
Chimie	DELMAS (J.).	Physique	CABANNES.
	MESTREZAT.		PECH.

Examineurs de la thèse :

MM. MASSABUAU, profes ^r , <i>président</i> .	MM. GAUSSEL, agrégé.
BOSC, professeur.	ETIENNE, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

Un sentiment de satisfaction mêlé toujours de quelque inquiétude : tel est l'état d'âme commun à ceux qui viennent d'écrire les quelques pages qui doivent parachever leurs études médicales.

A ces heures finales de la vie d'étudiant, au seuil de la carrière qu'on entrevoit, l'émotion est, me semble-t-il, plus complexe encore.

C'est que j'envisage l'avenir inconnu et la responsabilité, grave si elle est glorieuse, qui va être la mienne demain. C'est que je pense à hier, à aujourd'hui, c'est-à-dire aux Maîtres admirés, aimés, que je perds, à ces condisciples amis auxquels il faut dire adieu, à la Faculté et à l'Hôpital, milieux de sympathie où s'est faite mon éducation médicale ; et mon sentiment est fait de poignant regret.

Aussi n'est-ce point pour moi un devoir subi, encore moins une formalité, mais bien un plaisir sincère de dire ici à ces Maîtres combien je sens l'étendue de ma dette envers eux.

De M. le professeur Massabuau trois années d'interne m'ont valu le privilège de pouvoir admirer de près la haute science. En toute occasion il m'a honoré d'une bienveillance que je ne saurais oublier, et dont la plus récente marque est sa présence en cette chaire de président de thèse ; l'étude même que l'on va lire emprunte

toute sa valeur à la direction éclairée de ce Maître. Je le prie de croire à ma reconnaissance émue.

Que M. le professeur Forgue, dans le service duquel j'eus l'honneur, et le bonheur, d'être externe, veuille bien accepter l'humble témoignage de ma respectueuse admiration.

Je n'ignore pas combien je dois à l'obligeante sollicitude et aux conseils utiles que M. le professeur Soubeyran n'a jamais cessé de me prodiguer.

Je remercie vivement MM. les professeurs Bosc, Gausset et Etienne de l'honneur qu'ils me font d'être membres de mon jury de thèse.

Et, dans ce travail qu'ils ont bien voulu prendre la peine d'examiner, je les prie tous de voir — qu'ils me pardonnent l'hyperbole ! — un « monument » de gratitude : bien pauvre certes est le monument, mais durable la reconnaissance !

LES TUBERCULOSES LOCALES

ET

LA FORMULE LEUCOCYTAIRE

INTRODUCTION

Des travaux de Metchnikoff est sortie, il y a déjà bien des années, la théorie cellulaire de l'immunité représentée physiologiquement par la phagocytose.

Qu'un germe microbien, à la faveur d'une érosion de la peau ou d'une muqueuse, pénètre dans le tissu cellulaire sous-cutané ou sous-muqueux d'un organisme, ce microbe va y pulluler et tendre à se généraliser pour déterminer dans cet organisme une septicémie. Mais, avant que se réalise cette infection sanguine générale, l'organisme aura mis en jeu toutes ses ressources de combat pour tenter de localiser l'infection au point de pénétration du germe et pour opposer au microbe envahisseur une barrière capable d'opérer cette localisation.

Ces ressources de combat, l'organisme les possède en partie dans ses globules blancs. Les leucocytes, qui vivent normalement à côté des globules rouges, et qui sont, comme eux, véhiculés par le torrent circulatoire,

sont, à la différence des hématies, dépourvus de membrane.

A cette différence de morphologie correspond une différence de fonction. L'absence de membrane permet aux leucocytes d'étirer leur corps protoplasmique, de pénétrer dans les interstices situés entre les cellules endothéliales des capillaires, et de sortir ainsi des vaisseaux sanguins. Par cette fonction diapédétique ils peuvent courir au-devant des microbes.

Cette absence de membrane, qui les écarte morphologiquement des hématies, mais qui les rapproche des animaux les plus bas situés dans l'échelle zoologique, de certains protozoaires tels que les amibes, leur confère, comme à ces êtres unicellulaires, une fonction de nutrition spéciale qui, appliquée à la digestion des corps cellulaires, prend le nom de *phagocytose*.

Diapédèse et *phagocytose* représentent ainsi les deux moyens d'action des leucocytes, dans le processus de défense locale d'un organisme.

Un germe microbien est localisé en un point de l'organisme : à ce niveau nous assisterons à la production des phénomènes réactionnels de l'inflammation, que représentent la *vasodilatation* et la *diapédèse* des leucocytes. Cette vasodilatation, sous l'influence d'une augmentation de la pression intravasculaire, s'accompagnera d'extravasation séro-fibrineuse. La conséquence sera la formation d'un épanchement dans lequel baigneront côte à côte microbes et leucocytes.

Entre les microbes et les leucocytes va s'engager une lutte, et le résultat de cette lutte sera la destruction de germes microbiens, et aussi la mort de quelques leucocytes premiers défenseurs opposés aux assaillants qui possèdent encore intacte, au début, toute leur énergie

d'attaque. Les déchets résultant de l'anéantissement de bactéries et de globules blancs contribueront à la formation du *pus*. Mais, qu'il s'agisse d'un épanchement séro-fibrineux ou d'un épanchement purulent, nous trouverons toujours des leucocytes dont la morphologie est intacte.

Un épanchement, quelle qu'en soit la nature, présente donc plusieurs éléments, dont la recherche est digne d'intérêt ; et cette recherche n'aura pas le seul but de satisfaire notre curiosité scientifique ; nous savons, à l'heure actuelle — est-il besoin de le rappeler — que ces examens de laboratoire, selon l'expression consacrée, offrent un précieux intérêt diagnostique pour le clinicien, à tel point que celui-ci ne peut plus les négliger.

La constitution chimique d'un épanchement, la nature des germes pathogènes qui ont provoqué sa formation, les divers éléments cellulaires qu'il peut contenir, constituent autant de domaines vers lesquels nous pouvons orienter nos recherches. Et leur étude, sans parler dès maintenant de la valeur diagnostique, peut être intéressante sous un autre point de vue, car nous pourrions peut-être trouver entre eux des relations constantes qui nous permettraient, une quantité nous étant donnée par l'examen, d'en découvrir immédiatement une nouvelle sans que nous ayons à la rechercher expérimentalement.

Existe-t-il un rapport nécessaire entre les germes infectants et les leucocytes ? Quel est le mécanisme des attractions leucocytaires, sous les influences microbiennes ? Les mêmes espèces microbiennes appellent-elles toujours vers elles les mêmes leucocytes ? Et, dans cette hypothèse, de l'existence de telle ou telle catégorie de leucocytes pouvons-nous inférer la nature de l'espèce microbienne à laquelle doit être rapportée l'infection ?

Le problème n'a donc pas seulement une valeur *pathogénique*, il présente surtout un intérêt *diagnostique*. « Tout est dit, et l'on vient trop tard » depuis que ces phénomènes sont objet d'étude scientifique. La question n'est point neuve ; la solution paraissait en avoir été donnée par les travaux de Widal et Ravaut, que ce dernier exposa magistralement en 1901, dans sa thèse de doctorat, et d'où l'on pouvait déduire une nouvelle méthode de détermination d'une infection : le *cyto-diagnostic*.

Pour ne pas fausser l'intégrité de la vérité historique, nous devons signaler les quelques rares essais qui avaient précédé l'apparition des travaux de ces deux auteurs.

Les recherches de Lancereaux, de Quincke, d'Erlich en 1882, sur le liquide des pleurésies cancéreuses, avaient montré l'importance des cellules néoplasiques pour le diagnostic de la nature de ces pleurésies. Plus tard, vers 1891, des médecins polonais, parmi lesquels Lewkowicz, insistèrent sur l'examen cytologique des pleurésies séro-fibrineuses, dans un but pronostique. De ces travaux épars, il ne reste plus, à l'heure actuelle, que le souvenir. C'est à Widal et Ravaut que revient l'honneur d'avoir mis en pleine lumière le rôle exact de l'examen cytologique dans le diagnostic des épanchements, et nous pouvons voir en eux les véritables créateurs du cyto-diagnostic.

Mais nous avons pu réaliser, au cours de ces dernières années, plusieurs examens cytologiques d'épanchements, dont la nature microbienne nous a été connue, qui ne s'harmonisent pas avec les idées de Widal et Ravaut. L'attraction des leucocytes, que nous y avons observés échappe à l'explication *chimiotaxique*. Et nous avons pensé qu'une formule plus large, plus biologique

serait nécessaire pour expliquer l'afflux leucocytaire au-devant des microbes.

Détail de ces examens cytologiques, en marge des faits décrits par Widal et Ravaut : hypothèse sur le mécanisme des attractions leucocytaires : l'exposé de ces faits et de cette idée ne doit-il pas être le double objet de ce travail ?

Le problème n'a donc pas seulement une valeur *pathogénique*, il présente surtout un intérêt *diagnostique*. « Tout est dit, et l'on vient trop tard » depuis que ces phénomènes sont objet d'étude scientifique. La question n'est point neuve ; la solution paraissait en avoir été donnée par les travaux de Widal et Ravaut, que ce dernier exposa magistralement en 1901, dans sa thèse de doctorat, et d'où l'on pouvait déduire une nouvelle méthode de détermination d'une infection : le *cyto-diagnostic*.

Pour ne pas fausser l'intégrité de la vérité historique, nous devons signaler les quelques rares essais qui avaient précédé l'apparition des travaux de ces deux auteurs.

Les recherches de Lancereaux, de Quinke, d'Erlich en 1882, sur le liquide des pleurésies cancéreuses, avaient montré l'importance des cellules néoplasiques pour le diagnostic de la nature de ces pleurésies. Plus tard, vers 1891, des médecins polonais, parmi lesquels Lewkowicz, insistèrent sur l'examen cytologique des pleurésies séro-fibrineuses, dans un but pronostique. De ces travaux épars, il ne reste plus, à l'heure actuelle, que le souvenir. C'est à Widal et Ravaut que revient l'honneur d'avoir mis en pleine lumière le rôle exact de l'examen cytologique dans le diagnostic des épanchements, et nous pouvons voir en eux les véritables créateurs du cyto-diagnostic.

Mais nous avons pu réaliser, au cours de ces dernières années, plusieurs examens cytologiques d'épanchements, dont la nature microbienne nous a été connue, qui ne s'harmonisent pas avec les idées de Widal et Ravaut. L'attraction des leucocytes, que nous y avons observés échappe à l'explication *chimiotaxique*. Et nous avons pensé qu'une formule plus large, plus biologique

serait nécessaire pour expliquer l'afflux leucocytaire au-devant des microbes.

Détail de ces examens cytologiques, en marge des faits décrits par Widal et Ravaut : hypothèse sur le mécanisme des attractions leucocytaires : l'exposé de ces faits et de cette idée ne doit-il pas être le double objet de ce travail ?

leur noyau est très estompé. Mais, point capital, ce sont les *polynucléaires* qui prédominent. On conçoit, en effet, que la rupture d'une lésion pulmonaire dans la plèvre produise une réaction plus intense dans l'organisme. Selon l'évolution de la pleurésie, et probablement selon la réaction que l'organisme va opposer à l'infection, l'aspect histologique va se modifier. Dans le cas où la réaction organique est suffisante, les moyens de défense mis en œuvre seront les mêmes que dans la tuberculose primitive.

B. Pleurésies non tuberculeuses

1^{re} Pleurésies en apparence aseptiques

a) *Pleurésies des brightiques et des cardiaques :*

Les *placards endothéliaux* couvrent presque tout le champ du microscope. Si l'épanchement vieillit, ces placards se raréfient et sont encadrés de lymphocytes. La présence de ces placards est caractéristique.

b) *Pleurésies par congestion et infarctus (cardiaques) :*

Les polynucléaires s'ajoutent aux cellules endothéliales et aux lymphocytes. Ces polynucléaires sont d'autant plus nombreux que la congestion est plus intense, sans que pourtant la purulence s'ensuive. Peu de lymphocytes. Parfois, les polynucléaires sont remarquablement conservés, témoignant peut-être d'un état aseptique du liquide ou d'une infection très atténuée.

c) *Pleurésies consécutives à des tumeurs malignes du poumon :*

Les éléments cellulaires sont très variés : placards endothéliaux, lymphocytes, polynucléaires, nombreux globules rouges et, comme éléments caractéristiques, la présence de *cellules cancéreuses*.

2° Pleurésies septiques

a) *Pleurésies pneumococciques :*

Les éléments cellulaires sont généralement très nombreux. Les *polynucléaires prédominent*, accompagnés, au début, de cellules endothéliales; puis, leur nombre diminue et quelques lymphocytes apparaissent si la résorption survient rapidement. Au contraire, si la pleurésie s'accroît, tend à devenir purulente, les polynucléaires se multiplient et s'altèrent.

b) *Pleurésies streptococciques :*

Polynucléaires très abondants et presque seuls.

c) *Pleurésies éberthiennes :*

Les polynucléaires existent dans la proportion de 30 à 80 %. A côté d'eux on trouve des globules rouges, quelques rares lymphocytes et des cellules endothéliales.

Si nous résumons succinctement les formules ci-dessus énoncées, nous aurons la classification schématique suivante que l'on trouve dans la plupart des traités de pathologie interne :

1° **Formule lymphocytaire = Pleurésie tuberculeuse ;**

2° **Formule polynucléaire = Pleurésie septique ;**

3° **Formule endothéliale = Pleurésie des cardiaques.**

II. — LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

L'étude des éléments cellulaires contenus dans le liquide céphalo-rachidien fournit des renseignements intéressants au point de vue clinique: elle permet de

porter un diagnostic pathogénique des affections de l'axe cérébro-spinal.

A. Méningites tuberculeuses

Tandis que le liquide céphalo-rachidien des sujets, soit normaux, soit atteints d'une maladie aiguë ou chronique, ne contient pas d'éléments figurés, dans le liquide céphalo-rachidien des sujets atteints de *méningite bacillaire* on trouve un nombre de cellules variable : la majorité et souvent la totalité de ces éléments sont des *lymphocytes*. « C'est donc la lymphocytose qui caractérise la formation histologique de la méningite tuberculeuse », telle est la conclusion de Widal, Sicard et Ravaut (1).

B. Méningites aiguës à méningocoques, pneumocoques, staphylocoques, streptocoques, etc.

Dans ces infections méningées, l'examen microscopique du liquide céphalo-rachidien montre la prédominance de *leucocytes polynucléaires*. On observe cette *polynucléose* aussi bien dans les cas bénins que dans les cas graves. Elle est la signature, la caractéristique de cette variété d'infections.

Ces formules, concluent Widal, Sicard et Ravaut, « en fournissant un symptôme basé sur la pathogénie, nous montrent une fois de plus comment les réactions pathologiques opposées par un tissu peuvent varier avec les

(1) Cyto-diagnostic de la méningite tuberculeuse (*Presse médicale*, 17 octobre 1900).

agents qui l'ont irrité. C'est une nouvelle application des théories si fécondes de M. Metchnikoff (1) ».

Telles sont les observations de Widal et Ravaut.

Quelques années plus tard, Marcel Labbé faisait une étude synthétique des recherches cytologiques portant sur les éléments cellulaires de tous les épanchements, et la résumait ainsi dans son livre sur le *Cyto-diagnostic* : « Partout se vérifie cette loi que la réaction des séreuses à la *tuberculose* se traduit par une *lymphocytose*, la réaction aux *infections pyogènes* par une *polynucléose*, la réaction aux excitations mécaniques par une *desquamation endothéliale* (2) ».

Nous pouvons, comme la plupart des auteurs qui, après Ravaut, se sont occupés de la question, exprimer schématiquement les deux premières propositions de cette loi (les seules qui nous intéressent ici) par le système d'équations suivant :

1° **Lymphocytose = Tuberculose ;**

2° **Polynucléose = Infections pyogènes.**

Cette double formule nous paraît être trop exclusive : elle ne rend pas compte de la diversité des cas.

Dans le cours de nos recherches cytologiques sur les divers épanchements pleuraux, articulaires, méningés.... nous avons parfois noté de la polynucléose, accompagnant une atteinte bacillaire de ces séreuses. Dans certains cas d'infection par des germes pyogènes, nous avons observé de la mononucléose. S'il en est ainsi, la loi que nous venons de formuler : *lymphocytose implique tuberculose* n'est plus vraie, et la valeur du cytodiagnostics paraît

(1) *Ibidem*.

(2) Marcel Labbé.— *Cyto-diagnostic*. Les méthodes d'examen des sérosités pathologiques et des liquides céphalo-rachidiens.

ébranlée. Bien plus, l'hypothèse de la *chimiotaxie* semble contredite par ces faits. Mais, avant de tenter une explication de ces cas et de vérifier la conception chimiotaxique, laissons parler les faits, et permettons-nous, à titre d'illustration, d'emprunter un exemple aux trois séreuses : pleurale, méningée, articulaire, ainsi qu'aux contenu des abcès ossifluents.

I. Séreuse pleurale

Au mois de février 1921, se présente une jeune fille de trois ans, avec le diagnostic de pleurésie purulente du côté gauche, à marche subaiguë, remontant à deux mois environ. Nous observons les symptômes suivants : En arrière et à gauche, matité complète atteignant l'épine de l'omoplate. Abolition des vibrations. Obscurité respiratoire absolue. Pas de souffle ni de pectoriloquie aphone. En avant, le cœur est fortement dévié à droite. Température du matin : 39°5. Température du soir : 38°6. Dyspnée peu accentuée. Pas de sueurs nocturnes. Toux sèche et quinteuse, sans expectoration ni vomissements. Pas de diarrhée. Les pommettes présentent une coloration rouge vif. L'état général est relativement bon. A droite, rien d'anormal.

Une ponction exploratrice dans le septième espace intercostal amène un *liquide franchement purulent et bien lié*. L'analyse bactériologique et cytologique donne les renseignements suivants :

- a) Examen direct après coloration : Pas de germes pathogènes.
- b) *Formule leucocytaire* : *Polynucléose abondante*.
- c) Culture sur gélose : Absence de développement microbien.
- d) *Inoculation au cobaye* : *Présence de bacilles de Koch*.

Après avoir évacué la plèvre par une thoracentèse avec l'appareil de Potain, nous remarquons les particularités suivantes du côté du cœur : souffle mésosytolique, et retrait systolique de la paroi : signes de symphyse péricardique d'origine vraisemblablement bacillaire.

Il s'agissait donc d'une *pleurésie tuberculeuse* à marche subaiguë. Et cependant la formule leucocytaire n'appelait pas la réaction

classique à laquelle on aurait pu s'attendre, c'est-à-dire une *lymphocytose prédominante*. Au contraire, *très forte polynucléose*.

II. Séreuse méningée

C'est une jeune fille de 21 ans, qui entre le 2 décembre 1920 dans le service du professeur Duçamp, avec le diagnostic de *méningite*. Elle accuse une céphalée intense, des vomissements en fusée, de la constipation, de la photophobie, une faiblesse générale et de la difficulté à la marche en raison de la céphalée qu'exacerbe tout mouvement.

Pas d'antécédents héréditaires.

Il y a six mois, elle s'est sentie anémiée, ses forces disparaissaient; elle était amaigrie, mais ne toussait pas. Après un séjour de trois mois dans les Hautes-Cévennes, elle essaye de reprendre son travail de fileuse. Mais elle est obligée de l'interrompre peu de temps après.

Elle n'est plus réglée depuis trois mois.

Examen. — La malade est pâle, anémiée, se tient en chien de fusil; vague paresse intellectuelle.

Appareil nerveux. — Outre la céphalée et les vomissements en fusée, la malade présente le cri hydrocéphalique. Depuis la veille de son entrée, elle aurait parfois, mais non constamment, de la diplopie. Il existe un ptosis de la paupière supérieure droite. Les pupilles sont inégales: la gauche est plus dilatée que la droite. Elles sont paresseuses.

Ebauche de Kernig. Réflexes rotuliens et achilléens exagérés. Babinski positif à gauche. Silence plantaire à droite; tant pour le Babinski que pour l'Oppenheim, le Gordon et le Scheiffer. Hyperesthésie généralisée et non élective.

L'abdomen n'est pas contracté. Il est, au contraire, météorisé. Constipation très marquée et dysurie complète.

Appareil circulatoire. — Pouls régulier: 80, hypotendu. Éréthisme cardiaque. Souffle mésosystolique. En avant, rien d'anormal.

En arrière, submatité du sommet gauche.

A l'auscultation, inspiration humide à droite. A gauche, respiration très soufflante.

Ponction lombaire. — Voici le résultat de l'examen cytologique et chimique du liquide céphalo-rachidien :

a) Examen cytologique :

Nageotte : 208 leucocytes par centimètre cube.

Formule leucocytaire : Polynucléaires..... 45 p. 100
Mononucléaires..... 27 p. 100
Lymphocytes..... 27 p. 100

Examen direct après coloration : Pas de germes pathogènes.

Ensemencement sur gélose ascite : Négatif.

b) Examen chimique :

Chlorures (par litre 6 gr. 55

Albumine (par litre). 2 gr. 50

Morte le 10 décembre.

Qu'il nous soit permis de rapprocher du cas ci-dessus les deux observations suivantes, empruntées à Cade (1) et qui montrent d'une manière indéniable une *polynucléose presque totale* au cours de *méningites tuberculeuses* :

OBSERVATION I. — Cl. G..., salle Saint-Augustin, 1906.

Ponction de Quincke pratiquée l'avant-veille de la mort :

Polynucléaires **80 p. 100**

Lymphocytes 12 p. 100

Cellules endothéliales 8 p. 100

Mise en évidence des bacilles de Koch dans le dépôt sur lames colorées par le Ziehl.

OBSERVATION II. — P. M... Granulie pulmonaire et méningée vérifiée à l'autopsie.

Ponction lombaire : **81 p. 100** de polynucléaires. Mort le surlendemain.

(1) Cade. — in *Lyon médical*, 1906. — Cf. 55 observations de méningite tuberculeuse à polynucléaires : J. Espinet, in Thèse Paris, 1908.

III. Séreuse articulaire

OBSERVATION I. — Le 10 février 1920, entre dans le service du professeur Massabuau un malade âgé de 65 ans, qui accuse des douleurs aiguës dans toute l'épaule gauche. Ces douleurs remontent à huit jours environ. La peau est rouge, congestionnée ; mais pas de gonflement. Les frictions au salicylate de méthyle ne produisent aucune amélioration. Au bout d'une dizaine de jours apparaît une fluctuation très nette. Nous portons le diagnostic d'*arthrite suppurée* (de cause indéterminée). La température est à ce moment élevée. Nous faisons une ponction exploratrice et en retirons un *liquide purulent*. L'analyse bactériologique et cytologique de ce pus donne les résultats suivants :

- a) Analyse bactériologique : Pas de flore microbienne.
- b) Analyse cytologique : **Polynucléose** abondante.
- c) Inoculation au cobaye : **Présence de bacilles de Koch.**

Le traitement par ponctions évacuatrices successives, suivies d'injections de liquide modificateur, fut appliqué. Un mois après, le malade sortait complètement guéri, mais avec une ankylose complète de l'articulation scapulo-humérale.

OBSERVATION II. — Un homme d'une quarantaine d'années éprouve un soir dans le genou gauche une vive douleur ; il immobilise sa jambe dans l'extension pour diminuer les phénomènes douloureux. Le lendemain, la température s'est rapidement élevée à 39°5 ; elle se maintient plusieurs jours à ce niveau, tandis que s'effectue très rapidement la tuméfaction de son articulation.

L'examen des divers appareils du sujet aboutissait à des constatations négatives, et l'histoire de son passé clinique ne révélait rien de caractéristique.

Un tel tableau clinique suggérait l'hypothèse d'arthrite purulente : on songeait même déjà à une arthrotomie. Les détails de l'intervention étaient réglés, lorsqu'on jugea prudent de remettre celle-ci afin de procéder à l'examen cyto-bactériologique du pus que contenait la séreuse articulaire et qu'une ponction exploratrice nous permettait de recueillir.

A l'examen du pus, nous notions de très nombreux **polynucléaires** neutrophiles. Par champ microscopique, 28 à 29 polynucléaires pour 1 à 2 lymphocytes. Nous fûmes surpris de ne trouver sous le microscope *aucun germe microbien*. Afin de contrôler l'exactitude de cette absence, nous réalisâmes un ensementement du pus sur un milieu de culture ordinaire, sur gélose inclinée. 24, 48 heures après, le tube de gélose était intact et nous constatons, non sans surprise, l'absence de développement de colonies microbiennes. Immédiatement, nous inoculons aseptiquement un cobaye, sous la peau duquel nous introduisons 2 centimètres cubes de pus. L'injection tuberculisa l'animal, et, dans le pus retiré plus tard du chancre d'inoculation, nous avons pu constater la **présence de bacilles de Koch**.

Ainsi, l'infection de nature *bacillaire* s'accompagnait d'une *réaction polynucléaire*.

IV. *Abcès ossifluent*

C'est une jeune femme de 20 ans, qui se présente à la consultation en décembre 1920. Elle accuse des douleurs périnéales diffuses, s'irradiant dans la jambe gauche, et particulièrement violentes pendant la marche. Ces douleurs ont débuté il y a un mois environ.

L'examen ne décèle rien d'anormal du côté des articulations coxo-fémorales. Les articulations sacro-iliaques et la cinquième vertèbre lombaire sont douloureuses à la pression. Le ventre est souple et indolore.

Le toucher vaginal révèle, dans le cul-de-sac latéral gauche, la présence d'une tumeur dure, du volume d'une orange, se continuant dans l'excavation.

Nous faisons une ponction exploratrice, qui donne un *pus crémeux et bien lié*, qui semble présenter tous les caractères du pus à staphylocoques.

L'analyse de ce pus fournit les renseignements suivants :

Formule leucocytaire :

Sur 100 leucocytes : **85 polynucléaires** ;
15 mononucléaires.

Inoculation au cobaye : positive au bacille de Koch.

Il est donc des cas où le bacille de Koch n'appelle pas les mononucléaires, et aussi des cas où les microbes pyogènes ne sollicitent pas les polynucléaires; pour faire une allusion rapide à ces derniers, nous avons tous présents à l'esprit ces quelques typhiques qui firent, au cours de leur septicémie, des abcès sous-cutanés dans le pus desquels l'analyse bactériologique révéla du bacille d'Eberth, et l'examen cytologique une mononucléose prépondérante.

Qu'on nous permette d'insister en terminant sur les relations suivantes: dans les cas où l'infection bacillaire s'est accompagnée de polynucléose, l'examen clinique dénotait une affection à allure aiguë, évoluant avec un cortège de signes généraux dramatiques. Or le bacille de Koch n'a point coutume de déterminer de telles affections aiguës.

On entrevoit dès lors, — pour passer des faits à leur interprétation, — la raison qui fait diverger la thèse de Widal et Ravaut et la nôtre: nous nous faisons du mécanisme des attractions leucocytaires une idée différente.

Et c'est notre conception de ce mécanisme que nous devons maintenant exposer.

CHAPITRE II

HYPOTHÈSE SUR LE MÉCANISME DES ATTRACTIONS LEUCOCYTAIRES

L'exode des leucocytes hors des capillaires sanguins et leur marche vers les microbes qui ont pénétré ou se sont localisés en un point de l'organisme doivent être régis par certaines lois d'ordre physico-chimique, que nous devons essayer de préciser. Déjà bien avant les travaux de Widal et Ravaut, des biologistes s'étaient fait une conception du mécanisme de l'attraction dans les cellules mobiles par les microbes. C'est pour exprimer cette conception qu'un mot avait été créé : je veux parler de la **chimiotaxie**. En réalité, ce terme désigne plutôt la constatation d'un fait qu'il n'en donne l'explication : *chimiotaxie* et *phagocytose* paraissent évoquer des idées assez voisines.

L'origine de la chimiotaxie doit être rapportée aux expériences de Pfeffer sur les cellules végétales. Le phénomène observé est le suivant : les cellules mobiles sont attirées ou repoussées par certaines substances chimiques. C'est une sensibilité spéciale des cellules mobiles

à ces substances chimiques; et telle est la loi biologique générale d'« irritabilité », propriété que possèdent les leucocytes, comme tous les éléments protoplasmiques vivants. De ces expériences, pratiquées dans l'ordre végétal, Massart et Bordet devaient plus tard rapprocher les phénomènes de la phagocytose. L'expérimentation fut instituée pour opérer ce rapprochement : l'acide lactique introduit dans une séreuse est doué d'un pouvoir chimiotaxique négatif à l'endroit des leucocytes, alors que la chimiotaxie du sérum de cheval chauffé est positive.

Quelles sont, dans les phénomènes de pathologie infectieuse, les substances qui agissent sur les leucocytes ? Cette action doit être rapportée aux toxines solubles sécrétées par les microbes et éliminées dans les tissus environnants. Les *toxines* représenteraient donc le pôle d'attraction des leucocytes. Mais, au sujet des toxines, deux points de vue distincts : celui de la **quantité** et celui de la **qualité** se présentent. Existe-t-il une *quantité* de toxine **minimum**, ou, en d'autres termes, un *seuil d'attraction* en deçà duquel la diapédèse des leucocytes ne se produirait pas ? A cette question, la chimiotaxie répondait par la négative. La chimiotaxie, en effet, ne rapporte-t-elle pas cette force d'attraction des leucocytes à la **qualité** des toxines, plutôt qu'à leur **quantité** ? Selon cette conception chimiotaxique, la *qualité*, la nature chimique des toxines interviendrait seule, et c'est sur elle que l'organisme localement infecté se baserait pour opérer la sélection des agents de défense, destinés à être opposés à l'infection. Cette même *qualité* des toxines expliquerait les phénomènes cytologiques observés par Widal et Ravaut.

Les toxines microbiennes, un microbe étant donné, doivent présenter dans tous les cas la même structure

moléculaire ; elles ont une constante chimique. On conçoit dès lors aisément, en vertu de la théorie chimiotaxique, que, si ces toxines gardent toujours la même valeur chimique, si elles représentent, par leur nature, la force d'attraction des leucocytes, la *toxine tuberculeuse* doit attirer toujours à elle la même espèce leucocytaire, le **lymphocyte**, et les toxines de *germes pyogènes*, le même type d'agent de défense, le *polynucléaire*.

Lymphocytose et *polynucléose* seraient ainsi les phénomènes cytologiques, et la *chimiotaxie*, l'idée explicative de ces faits.

Les examens cytologiques que nous avons décrits dans le précédent chapitre sont en marge des examens de Widal et Ravaut, et l'hypothèse de la chimiotaxie ne leur est plus applicable. S'il est vrai que la nature chimique des toxines représente la force attractive qui agirait sur les leucocytes en vertu d'une sensibilité spéciale, comment pouvons-nous avoir, le germe infectant ne changeant pas, dans certains cas des lymphocytes, dans d'autres cas des polynucléaires, puisque ce germe sécrète toujours une toxine identique à elle-même ?

La formule chimiotaxique nous paraît un cadre trop schématique et trop rigide en regard de l'élasticité des phénomènes biologiques.

D'ailleurs, — et sans insister sur ces faits généraux, qui ne rentrent pas dans le cadre de notre travail, — n'observons-nous pas des variations de la formule leucocytaire au cours des septicémies ? Chaque maladie infectieuse présente une courbe leucocytaire ; mieux encore, en étudiant les différentes périodes d'une septicémie, on peut constater l'inversion de cette formule leucocytaire.

La polynucléose de la période d'état de la dothiéntérie fait place, dans la convalescence, à une mononucléose.

Ces variations de la formule leucocytaire, nous pouvons les noter encore dans certaines affections, comme les méningites aiguës dont l'agent causal est le méningocoque de Weichselbaum. La réaction cytologique de la séreuse méningée se traduit par une *polynucléose* abondante au début; puis, si l'évolution de la maladie est favorable, il apparaît à la place des polynucléaires, des *mononucléaires*, et c'est ce que nous avons coutume d'appeler en cytologie une *formule de guérison*, formule qui s'harmonise bien d'ailleurs avec la disparition des méningocoques dans le liquide céphalo-rachidien.

Les variations de la formule leucocytaire concordent d'une manière parfaite avec la variation des phénomènes pathologiques; la variation de ceux-ci consiste en des différences d'intensité; et ces différences d'intensité sont commandées par des variations d'intensité de la cause morbide. Qu'y a-t-il donc dans la notion d'intensité de la cause morbide, sinon la virulence du germe pathogène, lorsque cette cause morbide est un microbe? La notion d'intensité appelle ainsi celle de virulence. En tenant compte des réactions individuelles d'un sujet à une infection donnée, la notion de *virulence* serait définie par la *quantité de toxines sécrétée par les microbes*. Et c'est d'après la quantité de poisons déversés en un point de l'organisme que cet organisme réglerait le mécanisme de ses défenses, sélectionnerait ceux de ses agents auxquels il voudrait confier sa protection contre l'infection. Car, au point de vue biologique, nous devons envisager différemment les mononucléaires et les polynucléaires. S'il est permis de matérialiser la vie cellulaire et de la représenter par la quantité des échanges physico-chimiques qui

ont lieu entre le corps protoplasmique d'une cellule et son noyau, on concevra le polynucléaire comme étant doué d'une vitalité plus grande que le mononucléaire. On dirait que la nature s'est plu à multiplier dans le polynucléaire la surface de contact du noyau et du protoplasma, pour augmenter les échanges entre ces deux éléments et, partant, pour accroître la vitalité de la cellule.

A des microbes très virulents, l'organisme opposerait ses agents de défense les plus forts; à des germes dont la virulence est moindre, répondraient des cellules mobiles d'une vitalité inférieure. Et quand l'organisme oppose au bacille de Koch des polynucléaires, c'est que ce microbe présente une virulence plus grande qu'à l'ordinaire. D'ailleurs, les phénomènes pathologiques qui nous sont révélés par l'examen clinique ne comprennent-ils pas cette augmentation de la virulence? Dans les observations cliniques que nous avons rapportées précédemment, et où nous avons noté de la polynucléose, ne s'agit-il pas de phénomènes pathologiques d'allure aiguë, d'affections dont l'évolution rapide ne permettait pas de soupçonner que nous fussions en présence d'une infection tuberculeuse? Et dans les méningites aiguës, dont l'évolution est favorable, n'avons-nous pas mononucléose, à la période où l'organisme commence à juguler le germe pathogène, et triomphe de cet agresseur?

La force d'attraction des leucocytes devrait donc être représentée, non par la *qualité* de la toxine, mais par sa *quantité*. *Quantité* des toxines et *virulence* d'un germe microbien sont deux notions intimement liées. A une notion nouvelle doit correspondre un terme nouveau... Qu'on nous permette un néologisme : dans le mécanisme de l'attraction des leucocytes, la « **virulotaxie** » serait une

conception plus vraie, plus biologique que la *chimio-taxie*.

Mais, quel que soit le mécanisme auquel obéit la marche des leucocytes vers les microbes, il importe de retenir le fait. C'est dire qu'il nous reste à déterminer le rapport qui peut exister entre les globules blancs et les microbes infectants : notion dont la portée pratique peut être considérable. Il nous reste donc à préciser la valeur diagnostique des éléments cytologiques : ce sera l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE III

LA VALEUR DIAGNOSTIQUE DES FORMULES CYTOLOGIQUES

La formule cytologique d'un épanchement nous étant connue, pouvons-nous en déduire la nature de l'espèce microbienne cause de l'infection? De la constatation d'une lymphocytose surtout, — puisque ce sont les infections tuberculeuses locales qui nous préoccupent ici, — pouvons-nous inférer que nous sommes en présence d'une infection bacillaire? Cela revient à poser le problème de la valeur diagnostique des formules cytologiques.

Le terme de *cytodiagnostic*, créé par Widal et Ravaut, nous laisse deviner que ces auteurs accordent une valeur diagnostique primordiale aux examens cytologiques. Et cette valeur serait surtout mise en relief, quand les recherches bactériologiques sont négatives, soit parce que les germes microbiens d'un épanchement sont très rares et que l'examen direct n'arrive pas à les déceler, soit parce que ce germe, non aperçu au microscope

et dépourvu de vitabilité, ne cultive pas sur les milieux ordinaires, soit enfin parce que des fautes auraient été commises dans la récolte et l'envoi au laboratoire du liquide constituant l'épanchement.

Dans ces derniers cas, l'examen cytologique suppléerait à la recherche bactériologique ; bien mieux, l'examen cytologique et l'examen bactériologique représenteraient la même valeur de diagnostic.

Que dans un liquide céphalo-rachidien le microscope révèle de la lymphocytose, le clinicien devrait porter le diagnostic de méningite tuberculeuse ; que dans un épanchement pleural ou articulaire nous rencontrions des polynucléaires, nous devrions attribuer l'infection à un germe pyogène.

Ainsi pouvait-on raisonner il y a quelques années encore, tant était grande l'estime accordée au cytodagnostic.

Au cours des travaux ultérieurs, la portée des conclusions de Widal et Ravaut s'est trouvée diminuée du fait d'observations nouvelles. Les recherches cytologiques ont révélé de la polynucléose dans des cas de méningite tuberculeuse. De plus, nous savons maintenant que la lymphocytose n'est pas la traduction de l'atteinte bacillaire des méninges, et cette constatation a été très bien mise en lumière par les travaux de Milian, qui a trouvé dans le liquide céphalo-rachidien des lymphocytes, dans des cas de méningite syphilitique, au cours du tabès, de la paralysie générale et de certains processus méningés chroniques.

Si l'on généralise, la lymphocytose perd de sa valeur diagnostique, et nous arrivons à cette conclusion que la valeur de telle ou telle formule cytologique d'un épan-

chément tend à perdre le caractère de spécificité qu'on lui accordait au début de ce siècle.

Des travaux de Widal et Ravaut subsiste cependant une conclusion solide, à la condition que la tendance à généraliser ne nous entraîne pas au delà des limites de l'observation. Dans un grand nombre de cas, il est vrai, la lymphocytose est la traduction de la nature bacillaire de l'infection et très souvent la polynucléose doit être rapportée à une infection pyogène. Mais c'est tout. Cette conclusion s'harmonise avec notre hypothèse sur le mécanisme de l'attraction leucocytaire : à des infections chroniques lentes, torpides parfois, comme les infections tuberculeuses ou syphilitiques, l'organisme répond par des agents, dont la vitalité est inférieure à celle des polynucléaires, par des lymphocytes. Dans la majorité des cas, le *bacille de Koch* ou le *treponema pallidum* ont coutume de réaliser des affections dont l'évolution est extrêmement lente. Enfin, c'est parce que parfois le bacille de Koch peut être doué d'une virulence plus grande que de coutume, que l'organisme fait appel dans ce cas aux polynucléaires.

Il serait donc illusoire de vouloir identifier une infection par la détermination des réactions cytologiques qu'elle provoque. L'examen cytologique n'a pas la *valeur pathognomonique* qu'on lui prêtait. Il est en cela semblable à toutes les réactions de laboratoire qui n'atteignent pas directement le germe microbien cause de l'infection : il a la *valeur d'un symptôme*. Et ce n'est pas sur un symptôme que l'on peut fonder un diagnostic, surtout lorsqu'il s'agit d'un diagnostic pathogénique.

La formule cytologique doit être interprétée comme tout signe clinique, et elle doit être *complétée* par une

étude chimique, bactériologique et par l'examen clinique rigoureux de l'affection.

L'interprétation de l'examen cytologique appartient donc au clinicien.

Sergent, résumant ses travaux en matière de tuberculose pulmonaire, écrivait récemment : « Le diagnostic de tuberculose pulmonaire ne peut et ne doit être que l'interprétation de l'ensemble des constatations fournies par les divers moyens et procédés d'exploration de l'appareil respiratoire. »

Cette phrase correspond d'une manière parfaite à notre conception du diagnostic de la tuberculose des séreuses. Ce diagnostic doit être étayé sur un faisceau symptomatique, dont la formule cytologique ne représente qu'un des éléments.

CONCLUSIONS

De cette esquisse sur la formule leucocytaire dans les tuberculoses locales, il nous semble possible de déduire les conclusions suivantes :

I. — a) La lymphocytose n'est pas une réaction pathognomonique de la tuberculose : on peut l'observer au cours d'autres maladies, aiguës ou chroniques ;

b) La polynucléose peut s'observer au cours d'une infection tuberculeuse. Elle paraît être la forme de réaction de défense contre un envahissement brutal et suraigu par le bacille de Koch.

II. — Le bacille de Koch appelle :

a) Dans la majorité des cas, des *lymphocytes* : c'est parce qu'il détermine une infection lente et chronique ;

b) Dans les autres cas, des *polynucléaires* : c'est qu'il prend alors une virulence plus grande que de coutume.

III. — L'examen cytologique n'est qu'un signe de *probabilité* ; le signe de *certitude* est fourni par la présence du bacille de Koch dans le liquide des épanchements.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD et LOEPER. — Globules blancs de la tuberculose (Soc. de biol., 15 décembre 1900).
- Anatomie pathologique, art. Cylodiagnostic, p. 165.
- BARJON et CADE. — Cytologie des épanchements dans les séreuses (Arch. médicales des hôpitaux de Lyon, mars 1902).
- Cytologie des méningites (Bulletin Soc. médicale des hôpitaux de Lyon, 23 mai 1902).
- BAYLAC. — De la valeur clinique de la ponction lombaire dans le diagnostic de la méningite tuberculeuse (Arch. médicales de Toulouse, 1903).
- BENDIX (E.). — Deutsch. med. Woch., octobre 1901.
- Presse médicale, 1903, n° 103.
- BERNARD. — Variation de la formule leucocytaire dans le cytodagnostic d'une méningite (Lyon médical, 19 mai 1902).
- BERNHEIM et MOSER. — Ueber die diagnostische Bedeutung der Lumbarpunktion (Berlin. klin. Woch., 1897, p. 468).
- BEZANÇON et V. GRIFFON. — Recherche sur le degré de virulence des liquides de la pleurésie franche et de la méningite tuberculeuse.
- BOUCHARD et ROGER. — Nouveau traité de pathologie générale, art. Chimiotaxie, t. II, p. 1108.
- CADE. — Examen cytologique du liquide céphalo-rachidien dans la méningite tuberculeuse (Lyon médical, 1906).
- CASSALE. — Variations de la formule cytologique au cours des méningites tuberculeuses (Thèse de Lyon, 1904).

- CHAVIGNY. — Les méningites et leur diagnostic par les procédés de laboratoire (Bulletin de la Soc. médicale des hôpitaux de Lyon, 1906).
- CLARET et LONDOWSKY. — Méningites tuberculeuses à polynucléaires (Archives générales de médecine. Paris, 1906).
- CONCETTI. — Sur la signification et l'importance du cytodagnostic dans la méningite des enfants (Riforma medica; 15 octobre 1902).
- COURMONT (J.). — Les leucocytes.
- COURMONT (P.). — Précis de pathologie générale.
— Sérodiagnostic des épanchements tuberculeux (Congrès de la Tuberculose, 1898).
- DEMANGE. — Thèse de Paris, 1902.
- DEVÉ. — Méningite tuberculeuse. Polynucléose rachidienne (Normandie médicale. Rouen, 1907).
- DIT. — À propos du cytodagnostic (Presse médic., 5 octobre 1901).
- DOPTER et TANTON. — Note sur l'examen cytologique des épanchements de diverses séreuses (Soc. médic. des hôp., 12 juillet 1901).
- ESPINET (J.). — Polynucléose rachidienne et méningites tuberculeuses (Thèse de Paris, 1908-1909, n° 28).
- FIESSINGER. — Cytologie pratique (Journal des praticiens. Paris, 1908).
- GILLARD. — Méningite tuberculeuse au cours d'une granulie. Polynucléose rachidienne (Arch. gén. de méd. Paris, 1906).
- GRIFFON. — Cytodiagnostic des méningites (Comptes rendus de la Soc. de biol., 5 janvier 1902).
- JAUBERT. — Polynucléose rachidienne au cours de la méningite tuberculeuse (Provence médicale, février 1907).
- Journal médical français. — Le leucocyte (juin 1920).
- JULLIARD (Ch.). — De l'utilisation clinique de la cytologie, la cryoscopie et l'hématologie dans les épanchements de quelques séreuses chirurgicales (Thèse de Genève, 1901).
- KOREZYRSKI et WERNICKY. — Importance des lymphocytes dans les épanchements séreux de la plèvre et du péritoine (Przeglad lekarski, nos 17 et 18, 1891).
- LARBÉ (Marcel). — Cytodiagnostic. Les méthodes d'examen des sérosités patholog. et du liquide céphalo-rachid.

- LAIGNEL-LAVASTINE. — Numération quantitative (Comptes rendus Société biologie, mai 1901).
- LESIEUR et FAVRE. — Précis de microscopie clinique.
- LEWKOWICZ. — Le cyto-diagnostic (Presse méd., 17 août 1901).
- LITTEN et WOLF. — Deutsch. Aerzt. Zeit., 1901, n° 18.
- LUTIER. — Les nouveaux procédés d'investigation dans le diagnost. des méning. tuberc. : cytodiagnostics, bactériologie, cryoscopie, perméabilité (Thèse de Paris, 1903).
- MARTINET. — Diagnostic clinique.
- MILIAN (C.). — Le cyto-diagnostic de Widal et Ravaut (Presse méd., 24 avril 1901).
- NOBÉCOURT et BIGARD. — Formules leucocytaires des séreuses chez le cobaye normal (Soc. de biologie, décembre 1900).
- PELLIER (I.). — De la réaction de fixation du complément dans la tuberculose (Thèse de Montpellier, 1920).
- PERCHERON. — Du diagnost. de la méning. tuberc. chez l'enfant (Thèse de Paris, 1903).
- RAMOND. — Pleuro-tuberculose primitive et méning. tuberculeuse (Thèse de Paris, 1907).
- RAVAUT. — Le diagnostic de la nat. des épanch. séro-fibrin. de la plèvre. Cytodiagnostics.
- RIEUX. — Précis d'hématologie et cytologie.
- SABRAZÈS (J.) et MURATET. — Éléments cellulaires des liquides séreux contenus normalement dans la plèvre et le péritoine du bœuf (Gazette hebdm. des sc. méd. de Bordeaux, octobre 1900).
- SICARD. — Le liquide céphalo-rachidien.
- Société méd. des hôp. Paris, janvier, avril, mai 1901 ; janvier, février, mai 1902.
- TORDENS. — Obs. de méningite cérébro-spin. tuberc. (La Clinique de Bruxelles, 1895, IX, p. 465).
- VARIOT. — Le diagnost. de la méning. tubercul. (Rev. génér. de clin. et de thérapeut., Paris, 1906).
- VILLARET et TIXIER. — Variabilité et dissociation des réactions cytologiques, bactériologiques et anatomo-pathologiques dans certaines formes de méningites tuberculeuses (Comptes rendus de la Soc. de biologie, 1905).

WENTWORTH. — Some experimental works on lumbar puncture of the subarachnoïd space. (Archivs of Pediatrics, 1896, p. 567).

WIDAL et RAVAUT. — Application clinique de l'étude histol. des épanch. séro-fibrineux de la plèvre. Cytodiagnost. (Société de biol., juin 1900).

— Recherches sur l'agglutinat. du bacille de Koch et le cyto-diagnost. dans 24 cas d'épanch. séro-fibrineux de la plèvre (Congrès de la Tuberculose, Londres, 1900).

WIDAL, SIGARD et RAVAUT. — Cytodiagnost. de la méning. tuberc. (Presse méd., 17 octobre 1900).

WIDAL, RAVAUT et DOPFER. — Société de biol., 18 juill. 1902.

WOLF. — Des élém. de diagnostic tirés de la ponction lomb. (Thèse de Paris, 1901).

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

Les tuberculoses locales et la formule leucocytaire,

par M. Aristide Vernhes.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 21 juin 1921.

Le Professeur,
MASSABEAU.

Vu :

Montpellier, le 21 juin 1921.

Le Doyen,

E. DERRIEN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 22 juin 1921.

Le Recteur,

Jules COULET.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!



Montpellier. — *L'Abeille*, Imprimerie Coopérative ouvrière
14, avenue de Toulouse. — Téléph. 8-78.
